

ДИССЕРТАЦИОННАЯ ОРБИТА

РОЛЬ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА В ИНИЦИАЦИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ПОРАЖЕНИЙ СУСТАВОВ

УДК 616.7

¹Болотов Д.Д., ¹Новиков А.А., ²Новикова Н.А., ²Яковченко А.В., ³Манкирова А.В.

¹Федеральное бюро медико-социальной экспертизы Минтруда России, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

³Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

THE ROLE OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN THE INITIATION AND PROGRESSION OF JOINT LESIONS

¹Bolotov D.D., ¹Novikov A.A., ²Novikova N.A., ²Yakovchenko A.V., ³Mankirova A.V.

¹Federal Bureau of medico-social examination of the Ministry of labor of Russia, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow state medical University, Moscow, Russia

³Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Введение

Исторически сложилось так, что для обозначения неспецифических дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов одинаково широко применяют как термин остеоартроз, так и термин остеоартрит. Например, К.К. Новоселов, Н.Н. Корнилов, Т.А. Куляба, давая определение деформирующему артрозу, в скобках указывают его синонимы: «остеоартроз, ранее – остеоартрит, дегенеративный артрит или гипертрофический артрит» [7]. Большинство авторов, признавая параллельное течение дистрофического и воспалительного процессов, в обозначении процесса указывают один или другой термин [5, 6]. Ряд авторов и вовсе предпочитают для более точного обозначения патологического процесса использовать объединенный термин артрозо-артрит [5].

Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России» дает следующее определение: «остеоартроз – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц». В настоящее время остеоартроз (ОА) больше не считается исключительно дегенеративно-дистрофическим, то есть невоспалитель-

ным процессом. Множество исследователей признают, что субклинические проявления низкоинтенсивного воспалительного процесса имеют значительное влияние на прогноз данного заболевания [25], и на выраженность нарушений статодинамической функции [2, 3, 8], объем и продолжительность реабилитационных воздействий [1, 8]. В зарубежной литературе чаще используют термин «остеоартрит», чтобы подчеркнуть ключевую роль воспаления в развитии и прогрессирования заболевания. Изменения во взглядах на патогенез суставных поражений, относимых к ОА, произошли в 90-е годы прошлого столетия.

Исследование вопросов влияния системного воспалительного ответа

Современные исследования механизмов развития многих социально-значимых заболеваний сформировали представление о том, что их патогенетическую основу составляет хроническое системное воспаление. Перечень этих коморбидных форм патологии достаточно велик. К ним относят: болезни сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, инфаркт миокарда, инсульт, и так далее), депрессия, ожирение, нейродегенерация, диабет 2 типа, депрессия, онкология, хроническая болезнь почек, хроническая болезнь легких и прочее [31, 33, 36].

Известно, что развитие острого воспаления происходит под достаточно жестким контролем контррегулятор-

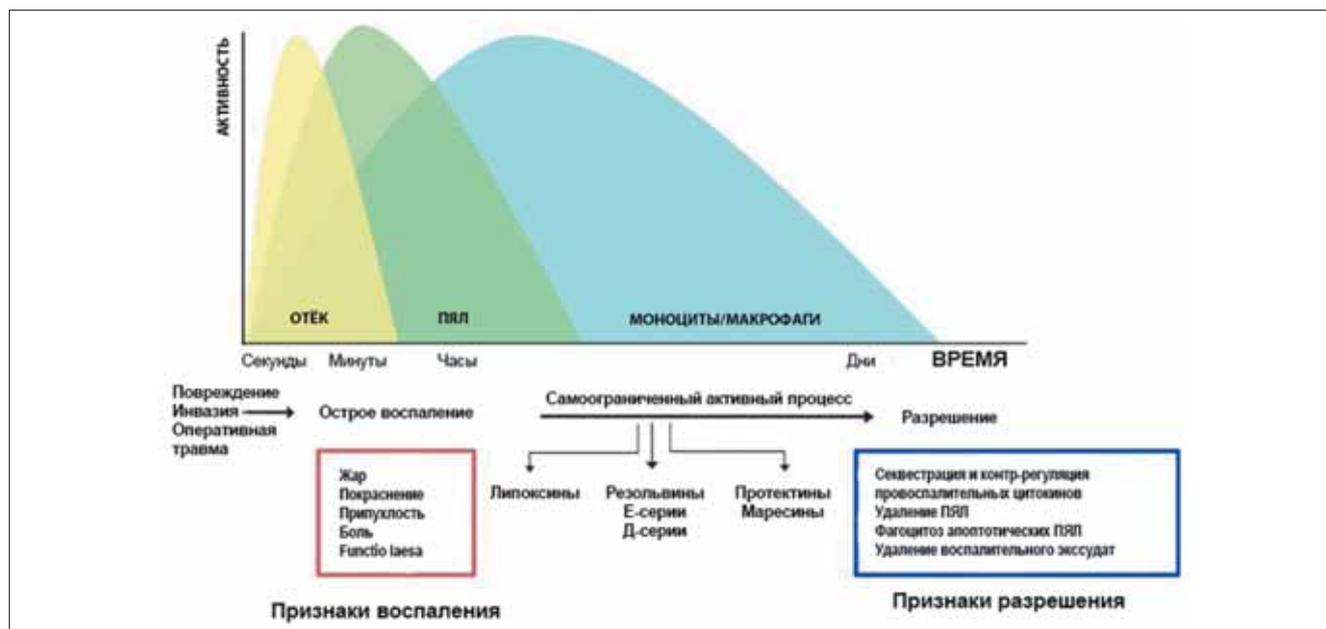


Рис. 1. Структура и функции провоспалительных медиаторов (цитата с изменениями по Nan Chiang and Charles N. Serhan, *Structural Elucidation and Physiologic Functions of Specialized Pro-Resolving Mediators and Their Receptors*, *Mol Aspects Med.* 2017 Dec; 58: 114–129 [14]).



Рис. 2. Взаимодействие факторов течения воспалительного процесса (цитата с изменениями по Charles N. Serhan, *Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms*, *FASEB J.* 2017 Apr; 31(4): 1273–1288 [34]).

ных факторов, которые функционируют по принципу отрицательной обратной связи, обеспечивая согласование фаз этой приспособительной реакции во времени [14]. При этом принято выделять фазу инициации и фазу разрешения (рис. 1).

Острое воспаление сформировалось эволюционно защитно-приспособительной реакцией, направленной не только на уничтожение причины, но и на устранение последствий ее воздействия, т.е. для восстановления поврежденных тканей, оно строго ограничено и приводит к полному разрешению, позволяющему вернуться к гомеостазу [34]. В связи с этим в последний период времени интерес исследователей сосредоточился на изучении механизмов протекания фазы разрешения. Согласно полученным данным, именно активность развития фазы разрешения во многом определяет исход воспаления и восстановление функции на тканевом уровне. Основ-

ными событиями в этом процессе C.D. Buckley, D.W. Gilroy, C.N. Serhan (2014) [12] считают:

1. удаление pathogen-associated molecular pattern (PAMP) и damage-associated molecular pattern (DAMP).
2. разрушение провоспалительных медиаторов и блокада путей реализации их действия.
3. подавление эмиграции полиморфно-ядерных лейкоцитов и их апоптоз.
4. рекрутирование альтернативно активированных макрофагов для участия в эффероцитозе и удалении дебриса.
5. восстановление структурной целостности и нормального клеточного состава ткани.

На смену прежних представлений о том, что инактивации провоспалительных медиаторов воспаления достаточно для его завершения, сформировалось пони-



Рис. 3. Пути разрешения острого воспаления (Цитата с изменениями по Charles N. Serhan, Nan Chiang, and Jesmond Dalli, *The Resolution Code of Acute Inflammation: Novel Pro-Resolving Lipid Mediators in Resolution*, *Semin Immunol.* 2015 May; 27(3): 200–215 [33]).

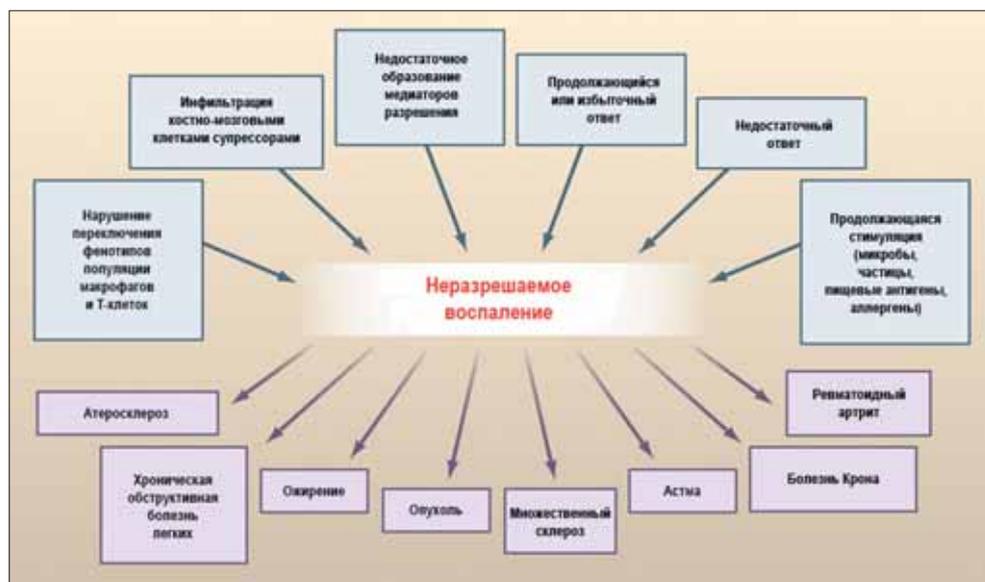


Рис. 4. Вид хронического (неразрешаемого) воспаления (Цитата с изменениями по Carl Nathan and Aihao Ding, *Nonresolving Inflammation*, *Cell* 140, 871–882, March 19, 2010 [24]).

мание, что разрешение воспаления является сложным, скоординированным, активно протекающим и управляемым процессом. При этом G. Fredman, I. Tabas (2017) в своем обзоре перечисляют, рис. 2 [21], что процесс разрешения контролируется различными по химической природе эндогенными медиаторами:

1. специализированными проразрешающими медиаторами (SPM), в число которых входят липоксины, резольвины, протектины и марезины.
2. белковыми медиаторами, такими как аннексин A15 и IL-10.
3. газами, в первую очередь монооксидом углерода (CO) и сероводородом (H₂S).
4. нуклеотидами, такими как аденозин и инозин.

При этом достаточно очевидно, что медиаторы разрешения имеют не только местные, но и системные эффекты.

Из вышеописанного вытекает вывод о том, что различные нарушения в управлении или реализации системных механизмов разрешения будут приводить к местной «недостаточности» этой фазы в очагах воспаления любой локализации. В зависимости от степени выра-

женности этой «недостаточности», она может приводить к различным негативным последствиям: увеличению продолжительности процесса, вплоть до возникновения хронического воспаления, и ухудшения результата этой защитно-приспособительной реакции, например в виде формирования рубцовой ткани, фиброза и нарушения функции органа или ткани. Нарушение баланса этих двух групп физиологических процессов, провоспалительных с одной стороны, противовоспалительных и завершающих воспаление с другой, с недостаточностью (абсолютной или относительной) механизмов разрешения и составляет основу любого хронического воспаления [31, 36], рис. 3.

Длительность и выраженность воспаления определяются взаимодействием (то есть эффективностью и согласованностью протекания разнонаправленных процессов): с одной стороны формируется усиление флоггенной реакции, направленной на изоляцию и элиминацию причины, а с другой – их рестрикция воспаления и восстановление ткани.

Общая величина и продолжительность воспаления зависят от конкурирующих физиологических процессов,

а именно от провоспалительных механизмов, которые усиливают программы воспаления и эндогенного торможения, которые в свою очередь контролируют разрешение воспаления [36]. Таким образом, дисбаланс с преобладанием провоспалительных явлений может развиться вследствие относительной или абсолютной недостаточности противовоспалительных факторов и механизмов разрешающих воспаление. Преобладание провоспалительных влияний может развиваться несмотря на противодействие контролирующих их выраженность механизмов самоограничения противовоспалительными и завершающими воспаление факторами. Дисбаланс между группами контррегуляторных факторов с преобладанием провоспалительных над противовоспалительными и завершающими воспаление является типичным для формирования хронического варианта течения воспаления, и может развиваться вследствие множества причин [24, 34], рис. 4.

Совокупность причин «хронизации» процесса объединена возникновением абсолютной или относительной недостаточности механизмов фазы разрешения воспаления. Современные исследователи сосредоточили внимание на регуляторах завершения (разрешения) воспаления, получивших название «специализированные проразрешающие медиаторы», в связи с появлением возможности управлять процессом воспаления за счет лекарственного и нелекарственного воздействия на «мишени». Идет активный процесс накопления данных, что недостаточность тех или иных специализированных проразрешающих медиаторов (СПМ) как раз и играет решающую роль в возникновении круга социально значимых заболеваний: атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний, остеоартрита, ожирения, диабета 2-го типа, хронической обструктивной болезни легких, язвенного колита, опухолей и так далее [33]. Нарушение деятельности механизмов разрешения, в свою очередь, могут быть вызваны следующими факторами: алиментарной недостаточностью незаменимых жирных кислот (EPA eicosapentaenoic acid, DHA docosahexaenoic acid), являющихся субстратами для специализированных проразрешающих медиаторов, полиморфизмом ферментов участвующих в их синтезе, нарушениями в рецепции специализированных проразрешающих медиаторов или сигнальных путей, в т. числе вследствие блокирования их, например фармакологическими препаратами. Таким образом становится понятным и обоснованным такое типичное явление, как сосуществование у одного пациента целого спектра болезней, объединенных общим для них всех типовым патологическим процессом. Общность патогенеза коморбидных форм патологии предполагает закономерность диссеминации подобных очагов хронического неинфекционного воспаления при достаточно длительном неразрешении этого процесса. Первоначально возникший воспалительный очаг ограничен, но при не разрешении и продолжении воспаления, на фоне измененной реактивности организма из-за развития системных явлений, создаются условия для возникновения новых «очагов». Комплекс системных явлений, возникающий под действием цитокинов, хорошо известен как ответ острой фазы, или «преиммунный ответ». К общим проявлениям воспаления относят гипертермию, артралгию и миалгию, нарушения сна, снижение аппетита, изменение функционирования физиологических систем (дыхания, кровообращения, пищеварения, мочеиспускания и так далее), а также изменения лабораторных показателей: увеличение скорости оседания эритроцитов, лейко-

цитоз, диспротеинемию (С-реактивный белок, амилоид-А и Р, трансферин, церулоплазмин, иммуноглобулины, ферменты и прочее) [23]. Целью данных реакций является восстановление гомеостаза и устранение причины его нарушения, однако при неразрешимости воспаления и его продолжении эти явления могут вызвать альтерацию других тканей и органов, сопровождаемую развитием низкоинтенсивного (слабовыраженного) воспаления в них, с возникновением расстройств их функции, которые, казалось бы, никак не связаны с местом начального поражения [11]. В результате даже незначительные в обычных условиях изменения в ткани с образованием DAMP, то есть событие, которое происходит постоянно, могут привести к возникновению нового самостоятельного хронического очага воспаления и продукции провоспалительных факторов.

Прогресс в понимании патогенеза остеоартрита был связан с успехами в молекулярной биологии, открывшей, что медиаторы острофазного воспалительного ответа цитокины и простагландины способны активировать хондроциты, которые в свою очередь усиливают выработку и секрецию металлопротеиназ, разрушающих хрящ и участвующих в образовании аларминов (молекулярного фрагмента, ассоциированного с повреждением DAMP) таких как, фибронектин, гиалуронан, растворимый гепарансульфат, β -дефенсин-2 и белок группы с высокой подвижностью. В свою очередь DAMP, посредством взаимодействия с рецепторами распознавания частиц (PRR), такими как toll-подобные рецепторы (TLR) на поверхности иммунных клеток или с PRR в цитоплазме клетки (нодоподобные рецепторы (NLR)), активируют механизмы врожденного иммунного ответа и запускают развитие неинфекционного воспаления [25, 28].

Например, по данным K.A. Scheibner, M.A. Lutz, S. Boodoo, M.J. Fenton, J.D. Powell, M.R. Horton (2006), образующийся низкомолекулярный гиалуронан при посредничестве toll-рецепторов активирует экспрессию воспалительных генов в эпителиоцитах, эндотелиоцитах, фибробластах, дендритных клетках и макрофагах. Активированные гены ответственны за синтез хемокинов (MIP-1 α , MIP-1 β , KC, RANTES, MCP-1 и IFN-индуцибельный белок-10), цитокинов (IL-8, IL-12 и TNF- α), а также индуцибельной NO-синтазы и ингибитора активатора плазминогена-1 [29]. В данной работе также было показано значение соотношения провоспалительных факторов (низкомолекулярного гиалуронана) к противовоспалительным (высокомолекулярного гиалуронана). Нарушение данного соотношения с преобладанием провоспалительных факторов было возможно не только за счет усиленного образования низкомолекулярного гиалуронана, но и вследствие его недостаточной элиминации. Что подтверждается результатами клинических исследований, использование хондропротекторов, изменяющих баланс в пользу высокомолекулярных гиалуронанов имеет выраженные лечебные эффекты [4, 9]. Таким образом, причиной «хронизации» процесса является развивающийся дисбаланс между фазами воспалительной реакции, с преобладанием провоспалительных явлений в условиях недостаточности противовоспалительных и разрешающих. При этом в невазуляризованной ткани возможно протекание исключительно деструктивно-дистрофических процессов по аналогии того, как оно изначально происходит в суставном хряще. Отличной иллюстрацией может служить хорошо известный факт, что «типичное» воспаление развивается только в васкуляризованных тканях. Поэтому принято считать, что в невазуляризо-

ванных тканях, хряще и роговице, воспаление начинается с новообразования сосудов. Пока не произойдет васкуляризация, никакого воспаления не возникнет: в отсутствие сосудов – отсутствует и экссудация, нет эмиграции клеток, и, как следствие, отсутствует клеточная инфильтрация [18, 20]. Как известно, главную роль в ангиогенезе играют эндотелиальные клетки, которые запускают и контролируют весь процесс [19, 20, 30].

Известно существование большого количества исследований, доказывающих наличие взаимосвязей между ангиогенезом и хроническим воспалением при множестве различных заболеваний: псориазе, сахарном диабете, болезни Крона, ревматоидном артрите, опухолях, сосуды находят и в оболочке грыжевого выпячивания при межпозвоночных грыжах. В них было продемонстрировано, что взаимосвязи между ожирением и остеоартритом, казалось бы не воспалительными заболеваниями с воспалением и новообразованием сосудов, могут быть как прямыми, так и обратными [18]. При этом структурные изменения сосудистой сети в очаге хронического воспаления характеризуются не только образованием новых сосудов, но и ремоделированием уже существовавших. Так же было выяснено, что капилляры способны структурно и функционально трансформироваться в венозные сосуды, с изменением фенотипа эндотелиальных клеток. Функциональные особенности характеризовались повышением чувствительности сосудов к действию провоспалительного медиатора субстанции P повышающему проницаемость их стенки. Такая особенность предполагает возможность ее участия в формировании «*circulus vitiosus*», когда малые количества медиаторов воспаления, на которые не реагируют нормальные сосуды, способны поддерживать повышенную проницаемость, способствуя экссудации и продолжению воспаления [18, 22, 35].

Последующие клеточные реакции, возникающие под действием хемокинов и цитокинов, поддерживают развивающееся воспаление, в том числе за счет глубоких структурных изменений, с образованием патологической ткани, так называемого паннуса в хряще, подлежащей кости и синовиальной оболочке сустава. В ряде работ было продемонстрировано, что выраженность синовита прямо коррелирует с клинической симптоматикой, а также имеет неблагоприятное прогностическое значение [27, 28].

Еще одним процессом, принимающим участие в формировании новых структур, является эндотелиально-мезенхимальный переход, который заключается в изменении фенотипа эндотелиоцита на миофибробласт. Аналогичное явление наблюдается в очаге хронического (неразрешаемого) воспаления в отношении эпителиальных клеток, которые также могут трансформироваться в мезенхимальные. С этим явлением связывают образование рубцовой ткани и фиброза при хроническом воспалении [15]. В основе данных структурных преобразований находится изменение функциональной активности множества клеток: эндотелиоцитов, перицитов, фибробластов, эпителиальных клеток, макрофагов, лимфоцитов и так далее. Активация этих клеток приводит, совместно с новообразованием сосудов, повышенной проницаемостью стенки и отеком, к эмиграции с инфильтрацией ткани воспалительными клетками, увеличением числа и активности фибробластов с развитием фиброза и другими дегенеративно-деструктивными изменениями. В результате происходит образование новой, не обеспечивающей необходимую функцию ткани, отличающейся

по своим структурным и функциональным характеристикам от нормальной [15, 36]. В результате изменение механических свойств ткани может приводить к ее травматизации и повреждению даже при обычных нагрузках [25]. Совокупность перечисленных явлений в свою очередь усиливает и «хронизирует» (продолжает) местную воспалительную реакцию, и, как следствие, способствует поддержанию системного воспалительного ответа. Таким образом формируется еще один наслаивающийся «*circulus vitiosus*» в числе уже участвующих в прогрессировании болезни.

Следует отметить важную роль эндотелия не только в прогрессировании, но и в завершении воспаления за счет выработки противовоспалительных факторов при взаимодействии с полиморфно-ядерными лейкоцитами, макрофагами и другими клетками, в восполнении возникшего тканевого дефекта и восстановлении нормальной структуры ткани [31, 32, 33].

Нужно учитывать, что все вышеописанные явления и процессы имеют неоднозначный, и часто противоречивый характер, что создает трудности в выборе и формировании лечебной стратегии и тактики. Примером подобного затруднения может служить использование современных фармакологических препаратов в лечении ревматоидного артрита. Так как ревматоидный артрит является хроническим воспалительным заболеванием, то в его патогенезе большую роль играют простагландины, лейкотриены (ЛТB4), TNF α . Действие современных лекарственных средств направлено на подавление и предупреждение их образования, что может помочь уменьшить выраженность воспаления и облегчить симптомы заболевания, но одновременно их применение может привести и к недостаточности механизмов завершения воспаления [9].

Подобного рода возражения могут касаться и других подходов к лечению. В том числе возникают серьезные сомнения в использовании ангиостатических средств для лечения артритов. В связи с огромной ролью ангиогенеза в возникновении структурных изменений в суставе и прогрессировании заболевания, казалось бы логичным предложение использования в лечении ангиостатических средств [16]. Однако, подобные препараты вызывают лишь торможение ангиогенеза, не влияя на причину новообразования сосудов и, следовательно, в итоге сохраняют и поддерживают достигнутую васкуляризацию. В связи с изложенным, следует, что выигрышная стратегия должна заключаться в активации механизмов саногенеза, т.е. в стимуляции завершения воспаления через его разрешение. Это означает, что необходимо активировать образование тех хемокинов и других факторов завершения воспаления (специализированных проразрешающих липидных медиаторов), которые способствуют редукции новообразованных сосудов и восстановлению нормального клеточного состава ткани [10, 19, 26, 30].

Заключение

Патологической основой развития дегенеративно-дистрофического процесса в области суставов является дисбаланс контррегуляторных провоспалительных и противовоспалительных факторов хронического системного ответа. В связи с чем можно сформировать некоторые стратегические подходы по созданию плана лечения пациентов с остеоартритом.

Лечение должно быть комплексным. При этом этот сложный комплекс должен содержать множество сово-

купностей лечебно-реабилитационных мероприятий, формируемых на основе различных принципов. Эти совокупности могут формироваться на потенцировании лечебных воздействий в зависимости от их направленности, включая воздействие на системные явления и на локальные механизмы развития воспаления. Необходимо так же учитывать фазу воспаления, в которую оказывается воздействие: в фазу инициации и развития воспалительной реакции, или в фазу разрешения воспаления. Разделение на группы лечебных мероприятий хорошо согласуются с патофизиологическими принципами лечения.

Этиотропный принцип характеризуется направленностью воздействий на устранение причины и последствий ее действия. На практике, это будет означать необходимость проведения мероприятий по выявлению и санации всех очагов хронического воспаления, а также лечение коморбидных патологий. Эффективность лечения будет прямо пропорциональна успешности воздействия на каждую составляющую из совокупности коморбидных патологий.

Патогенетический принцип заключается в воздействии на основные механизмы развития и прогрессирования заболевания, т.е. на подавление и блокировку «*circulus vitiosus*». Сложность применения на практике

этого принципа, состоит в том, что среди огромного множества порочных кругов, которые формируются на всех иерархических уровнях организации, нужно уметь выбирать в качестве мишеней некие базовые, ключевые точки воздействия, от которых зависит функционирование основных механизмов прогрессирования болезни. Оптимизацию выбора мы предлагаем проводить на основе фенотипирования подгрупп пациентов.

Использование этих двух принципов будет наиболее эффективно при воздействии на фазу инициации и развития воспаления.

Современные представления о патогенезе хронического воспаления требуют лечения, направленного на усиление механизмов разрешения воспаления, для устранения несоответствия между фазой инициации и фазой завершения. Таким образом условием для достижения желаемого лечебного эффекта является необходимость и обязательность использования и саногенетического принципа. В свою очередь, помимо проведения противовоспалительных лечебных мероприятий, необходимо учитывать, что в основе возникновения, развития и прогрессирования остеоартрита участвуют и невоспалительные патогенетические механизмы, в отношении которых также следует использовать вышеописанные принципы формирования алгоритма лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Иванова, Г.Е. Как организовать медицинскую реабилитацию? / Г.Е. Иванова, Е.В. Мельникова, А.А. Белкин и др. // Вестник восстановительной медицины. – 2018. – № 2 (84). – с. 2–12.
2. Иванова, Г.Е. Применение международной классификации функционирования в процессе медицинской реабилитации / Г.Е. Иванова, Е.В. Мельникова, А.А. Шмонин и др. // Вестник восстановительной медицины. – 2018. – № 6. – с. 2–77.
3. Капустина, Н.В. Результаты применения хондропротекторов в комплексном восстановительном лечении спортсменов с посттравматической хондропатией коленных суставов // Вестник восстановительной медицины. – 2015. – № 1. – с. 38–42.
4. Мельникова, Е.В. Использование международной классификации функционирования (МКФ) в амбулаторной и стационарной медицинской реабилитации: инструкция для специалистов / Е.В. Мельникова, Т.В. Буйлова, Р.А. Бодрова и др. // Вестник восстановительной медицины. – 2017. – № 6. – с. 7–20.
5. Ортопедия: национальное руководство / Под редакцией С.П. Миронова, Г.П. Котельникова. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2008. – 832 с.
6. Руководство по амбулаторной хирургической помощи под ред. П.Н. Олейникова. – 2-е изд., доп. и перераб. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2018. – 416 с.
7. Травматология и ортопедия: Руководство для врачей / Под ред. Н.В. Корнилова: В 4 томах. – СПб.: Гиппократ, 2004. – Т. 3: Травмы и заболевания нижней конечности / Под редакцией Н.В. Корнилова и Э.Г. Грязнухина. – СПб.: Гиппократ, 2006. – 896 с.
8. Цыкунов, М.Б. Шкалы оценки нарушений при патологии опорно-двигательной системы с использованием категорий международной классификации функционирования (дискуссия) / М.Б. Цыкунов // Вестник восстановительной медицины. – 2019. – № 2. – с. 2–12.
9. Arnardottir, H.H. Resolvin D3 is dysregulated in arthritis and reduces arthritic inflammation / H.H. Arnardottir, J. Dalli, L.V. Norling, R.A. Colas at all. // *J Immunol.* 2016 Sep 15; 197(6): 2362–2368., doi: 10.4049/jimmunol.1502268.
10. Barden, A.E. Specialised pro-resolving mediators of inflammation in inflammatory arthritis / A.E. Barden, M. Moghaddami, E. Mas, M. Phillips at all. // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2016 Apr;107:24–9. doi: 10.1016/j.plefa.2016.03.004.
11. Benvenuti, M. Double-Edged Sword: Musculoskeletal Infection Provoked Acute Phase Response in Children / M. Benvenuti, T. An, E. Amaro, S. Lovejoy at all. // *Orthop Clin North Am.* 2017 Apr;48(2):181–197. doi: 10.1016/j.joc.2016.12.009.
12. Buckley, C.D. Pro-Resolving lipid mediators and Mechanisms in the resolution of acute inflammation / C.D. Buckley, D.W. Gilroy, C.N. Serhan // *Immunity.* 2014 Mar 20; 40(3): 315–327. doi: 10.1016/j.immuni.2014.02.009.
13. Chiang, N. Structural Elucidation and Physiologic Functions of Specialized Pro-Resolving Mediators and Their Receptors / N. Chiang, C.N. Serhan // *Mol Aspects Med.* 2017 Dec; 58: 114–129., doi: 10.1016/j.mam.2017.03.005.
14. Chiang, N. Structural Elucidation and Physiologic Functions of Specialized Pro-Resolving Mediators and Their Receptors / N. Chiang, C.N. Serhan // *Mol Aspects Med.* 2017 Dec; 58: 114–129., doi: 10.1016/j.mam.2017.03.005.
15. Cho, J.G. Endothelial to Mesenchymal Transition Represents a Key Link in the Interaction between Inflammation and Endothelial Dysfunction / J.G. Cho, A. Lee, W. Chang, M-S Lee et al. // *Front Immunol.* 2018; 9: 294. doi: 10.3389/fimmu.2018.00294.
16. Colville-Nash, P.R. Angiogenesis and rheumatoid arthritis: pathogenic and therapeutic implications / P.R. Colville-Nash, D.L. Scott // *Annals of the Rheumatic Diseases* 1992; 51: 919–925.
17. Costa, C. Angiogenesis and chronic inflammation: cause or consequence? / C. Costa, J. Incio, R. Soares // *Angiogenesis.* 2007; 10(3):149–66. Epub 2007 Apr 25., DOI:10.1007/s10456-007-9074-0.
18. Díaz-Flores, L. Morphofunctional basis of the different types of angiogenesis and formation of postnatal angiogenesis-related secondary structures / L. Díaz-Flores, R. Gutiérrez, M.P. García-Suárez, F.J. Sáez at all. // *Madrid Histol Histopathol* (2017) 32: 1239–1279, DOI: 10.14670/HH-11-923.
19. DiPietro, L.A. Angiogenesis and wound repair: when enough is enough / L.A. DiPietro // *Jornal of leukocyte biology*, Volume100, Issue5, November 2016, Pages 979–984.
20. Elshabrawy, H.A. The Pathogenic Role of Angiogenesis in Rheumatoid Arthritis / H.A. Elshabrawy, Z. Chen, M.V. Volin, S. Ravella at all. // *Angiogenesis.* 2015 Oct; 18(4): 433–448. doi: 10.1007/s10456-015-9477-2.
21. Fredman, G. Boosting Inflammation Resolution in Atherosclerosis / G. Fredman, I. Tabas // *Am J Pathol.* 2017 Jun; 187(6): 1211–1221., doi: 10.1016/j.ajpath.2017.01.018.(16)
22. Majno, G. Chronic Inflammation / G. Majno // *Am J Pathol.* 1998 Oct; 153(4): 1035–1039., doi: 10.1016/S0002-9440(10)65648-9.
23. Moshage, H. Cytokines and the hepatic acute phase response / H. Moshage // *Journal of Pathology*, vol. 181: 257–266 (1997).
24. Nathan, C. Ding, Review: Nonresolving Inflammation / C. Nathan, A. Ding // *Cell* 140, 871–882, March 19, 2010, DOI 10.1016/j.cell.2010.02.029.
25. Orlovsky, E.W. The Role of Innate Immunity in Osteoarthritis: When Our First Line of Defense Goes on the Offensive / E.W. Orlovsky and V.B. Kraus //

- J Rheumatol. 2015 Mar; 42(3): 363–371. doi: 10.3899/jrheum.140382.
26. Ridiandries, A. The Role of Chemokines in Wound Healing / A. Ridiandries, J.T.M. Tan, C.A. Bursill // *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19(10), 3217. doi.org/10.3390/ijms19103217.
 27. Roemer, F.W. Presence of MRI-detected joint effusion and synovitis increases the risk of cartilage loss in knees without osteoarthritis at 30-month follow-up: the MOST study / Roemer F.W. // *Ann Rheum Dis.* 2011 Oct; 70(10): 1804–1809. doi: 10.1136/ard.2011.150243.
 28. Scanzello, C.R. «Innate immune system activation in osteoarthritis: is osteoarthritis a chronic wound?» / C.R. Scanzello, A. Plaas, M.K. Crow // *Curr Opin Rheumatol.* 2008 Sep; 20(5):565–72. doi: 10.1097/BOR.0b013e32830aba34.
 29. Scheibner, K.A. Hyaluronan Fragments Act as an Endogenous Danger Signal by Engaging TLR2 / K.A. Scheibner, M.A. Lutz, S. Boodoo, M.J. Fenton at all. Horton // *J Immunol* July 15, 2006, 177 (2) 1272–1281; DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.2.1272>.
 30. Senger, D.R. Angiogenesis Cold Spring Harb Perspect / D.R. Senger, G.E. Davis // *Biol.* 2011 Aug; 3(8): a005090. doi: 10.1101/cshperspect.a005090.
 31. Serhan C.N. Novel Pro-Resolving Lipid Mediators in Inflammation Are Leads for Resolution Physiology / C.N. Serhan // *Nature.* 2014 Jun 5; 510(7503): 92–101. doi: 10.1038/nature13479.
 32. Serhan, C.N. Anti-Inflammatory and Pro-Resolving Lipid Mediators / C.N. Serhan, S. Yacoubian, R. Yang // *Annu Rev Pathol.* 2008; 3: 279–312, doi: 10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.151409.
 33. Serhan, C.N. The Resolution Code of Acute Inflammation: Novel Pro-Resolving Lipid Mediators in Resolution / C.N. Serhan, N. Chiang, J. Dalli // *Semin Immunol.* 2015 May; 27(3): 200–215. doi: 10.1016/j.smim.2015.03.004.
 34. Serhan, C.N. Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms / C.N. Serhan // *FASEB J.* 2017 Apr; 31(4): 1273–1288. doi: 10.1096/fj.201601222R.
 35. Thurston, G. Angiogenesis in Mice with Chronic Airway Inflammation / G. Thurston, T.J. Murphy, P. Baluk, J.R. Lindsey et al. // *Am J Pathol.* 1998 Oct; 153(4): 1099–1112., doi: 10.1016/S0002-9440(10)65654-4.
 36. Uddin, M. Resolvins: Natural Agonists for Resolution of Pulmonary Inflammation / M. Uddin, B.D. Levy // *Prog Lipid Res.* 2011 Jan; 50(1): 75–88., doi: 10.1016/j.plipres.2010.09.002.
 37. Van Caam, A. Unraveling SSc Pathophysiology; The Myofibroblast / A. van Caam, M. Vonk, F. van den Hoogen, P. van Lent and all, // *Frontiers in Immunology*, November 2018 | Volume 9 | Article 2452: 1–22, doi: 10.3389/fimmu.2018.02452.

REFERENCES:

1. Ivanova, G.E. Kak organizovat' medicinskuyu reabilitaciyu? / G.E. Ivanova, E.V. Mel'nikova, A.A. Belkin i dr. // *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny.* – 2018. – № 2 (84). – s. 2–12.
2. Ivanova, G.E. Primenenie mezhdunarodnoj klassifikacii funkcionirovaniya v processe medicinskoj reabilitacii / G.E. Ivanova, E.V. Mel'nikova, A.A. SHmonin i dr. // *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny.* – 2018. – № 6. – s. 2–77.
3. Kapustina, N.V. Rezul'taty primeneniya hondroprotektorov v kompleksnom vosstanovitel'nom lechenii sportsmenov s posttravmaticheskoj hondropatiej kolennyh sustavov // *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny.* – 2015. – № 1. – s. 38–42.
4. Mel'nikova, E.V. Ispol'zovanie mezhdunarodnoj klassifikacii funkcionirovaniya (MKF) v ambulatornoj i stacionarnej medicinskoj reabilitacii: instrukciya dlya specialistov / E.V. Mel'nikova, T.V. Bujlova, R.A. Bodrova i dr. // *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny.* – 2017. – № 6. – s. 7–20.
5. Ortopediya: nacional'noe rukovodstvo / Pod redakciej S.P. Mironova, G.P. Kotel'nikova. – M.: GEOTAR-Media, 2008. – 832 s.
6. Rukovodstvo po ambulatornoj hirurgical'eskoj pomoshchi pod red. P.N. Olejnikova. – 2-e izd., dop. i pererab. M.: GEOTAR-Media, 2018. – 416 s.
7. Travmatologiya i ortopediya: Rukovodstvo dlya vrachej / Pod red. N.V. Kornilova: V 4 tomah. – SPb.: Gippokrat, 2004. – T. 3: Travmy i zabolevaniya nizhnjej konechnosti / Pod redakciej N.V. Kornilova i E.G. Gryaznuchina. – SPb.: Gippokrat, 2006. – 896 s.
8. Cykunov, M.B. SHkaly ocenki narushenij pri patologii oporno-dvigatel'noj sistemy s ispol'zovaniem kategorij mezhdunarodnoj klassifikacii funkcionirovaniya (diskussiya) / M.B. Cykunov // *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny.* – 2019. – № 2. – s. 2–12.
9. Arnardottir, H.H. Resolvin D3 is dysregulated in arthritis and reduces arthritic inflammation / H.H. Arnardottir, J. Dalli, L.V. Norling, R.A. Colas at all. // *J Immunol.* 2016 Sep 15; 197(6): 2362–2368., doi: 10.4049/jimmunol.1502268.
10. Barden, A.E. Specialised pro-resolving mediators of inflammation in inflammatory arthritis / A.E. Barden, M. Moghaddami, E. Mas, M. Phillips at all. // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2016 Apr; 107:24–9. doi: 10.1016/j.plefa.2016.03.004.
11. Benvenuti, M. Double-Edged Sword: Musculoskeletal Infection Provoked Acute Phase Response in Children / M. Benvenuti, T. An, E. Amaro, S. Lovejoy at all. // *Orthop Clin North Am.* 2017 Apr; 48(2):181–197. doi: 10.1016/j.ocl.2016.12.009.
12. Buckley, C.D. Pro-Resolving lipid mediators and Mechanisms in the resolution of acute inflammation / C.D. Buckley, D.W. Gilroy, C.N. Serhan // *Immunity.* 2014 Mar 20; 40(3): 315–327. doi: 10.1016/j.immuni.2014.02.009.
13. Chiang, N. Structural Elucidation and Physiologic Functions of Specialized Pro-Resolving Mediators and Their Receptors / N. Chiang, C.N. Serhan // *Mol Aspects Med.* 2017 Dec; 58: 114–129., doi: 10.1016/j.mam.2017.03.005.
14. Chiang, N. Structural Elucidation and Physiologic Functions of Specialized Pro-Resolving Mediators and Their Receptors / N. Chiang, C.N. Serhan // *Mol Aspects Med.* 2017 Dec; 58: 114–129., doi: 10.1016/j.mam.2017.03.005.
15. Cho, J.G. Endothelial to Mesenchymal Transition Represents a Key Link in the Interaction between Inflammation and Endothelial Dysfunction / J.G. Cho, A. Lee, W. Chang, M-S Lee et al. // *Front Immunol.* 2018; 9: 294. doi: 10.3389/fimmu.2018.00294.
16. Colville-Nash, P.R. Angiogenesis and rheumatoid arthritis: pathogenic and therapeutic implications / P.R. Colville-Nash, D.L. Scott // *Annals of the Rheumatic Diseases* 1992; 51: 919–925.
17. Costa, C. Angiogenesis and chronic inflammation: cause or consequence? / C. Costa, J. Incio, R. Soares // *Angiogenesis.* 2007; 10(3):149–66. Epub 2007 Apr 25., DOI:10.1007/s10456-007-9074-0.
18. Diaz-Flores, L. Morphofunctional basis of the different types of angiogenesis and formation of postnatal angiogenesis-related secondary structures / L. Diaz-Flores, R. Gutiérrez, M.P. García-Suárez, F.J. Sáez at all. // *Madrid Histo Histopathol* (2017) 32: 1239–1279, DOI: 10.14670/HH-11-923.
19. DiPietro, L.A. Angiogenesis and wound repair: when enough is enough / L.A. DiPietro // *Journal of leukocyte biology*, Volume100, Issue5, November 2016, Pages 979–984.
20. Elshabrawy, H.A. The Pathogenic Role of Angiogenesis in Rheumatoid Arthritis / H.A. Elshabrawy, Z. Chen, M.V. Volin, S. Ravello at all. // *Angiogenesis.* 2015 Oct; 18(4): 433–448. doi: 10.1007/s10456-015-9477-2.
21. Fredman, G. Boosting Inflammation Resolution in Atherosclerosis / G. Fredman, I. Tabas // *Am J Pathol.* 2017 Jun; 187(6): 1211–1221., doi: 10.1016/j.ajpath.2017.01.018.(16)
22. Majno, G. Chronic Inflammation / G. Majno // *Am J Pathol.* 1998 Oct; 153(4): 1035–1039., doi: 10.1016/S0002-9440(10)65648-9.
23. Moshage, H. Cytokines and the hepatic acute phase response / H. Moshage // *Journal of Pathology*, vol. 181: 257–266 (1997).
24. Nathan, C. Ding, Review: Nonresolving Inflammation / C. Nathan, A. Ding // *Cell* 140, 871–882, March 19, 2010, DOI 10.1016/j.cell.2010.02.029.
25. Orlowsky, E.W. The Role of Innate Immunity in Osteoarthritis: When Our First Line of Defense Goes on the Offensive / E.W. Orlowsky and V.B. Kraus // *J Rheumatol.* 2015 Mar; 42(3): 363–371. doi: 10.3899/jrheum.140382.
26. Ridiandries, A. The Role of Chemokines in Wound Healing / A. Ridiandries, J.T.M. Tan, C.A. Bursill // *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19(10), 3217. doi.org/10.3390/ijms19103217.
27. Roemer, F.W. Presence of MRI-detected joint effusion and synovitis increases the risk of cartilage loss in knees without osteoarthritis at 30-month follow-up: the MOST study / Roemer F.W. // *Ann Rheum Dis.* 2011 Oct; 70(10): 1804–1809. doi: 10.1136/ard.2011.150243.
28. Scanzello, C.R. «Innate immune system activation in osteoarthritis: is osteoarthritis a chronic wound?» / C.R. Scanzello, A. Plaas, M.K. Crow // *Curr Opin Rheumatol.* 2008 Sep; 20(5):565–72. doi: 10.1097/BOR.0b013e32830aba34.

29. Scheibner, K.A. Hyaluronan Fragments Act as an Endogenous Danger Signal by Engaging TLR2 / K.A. Scheibner, M.A. Lutz, S. Boodoo, M.J. Fenton et al. *Horton // J Immunol* July 15, 2006, 177 (2) 1272–1281; DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.2.1272>.
30. Senger, D.R. Angiogenesis Cold Spring Harb Perspect / D.R. Senger, G.E. Davis // *Biol.* 2011 Aug; 3(8): a005090. doi: 10.1101/cshperspect.a005090.
31. Serhan C.N. Novel Pro-Resolving Lipid Mediators in Inflammation Are Leads for Resolution Physiology / C.N. Serhan // *Nature.* 2014 Jun 5; 510(7503): 92–101. doi: 10.1038/nature13479.
32. Serhan, C.N. Anti-Inflammatory and Pro-Resolving Lipid Mediators / C.N. Serhan, S. Yacoubian, R. Yang // *Annu Rev Pathol.* 2008; 3: 279–312, doi: 10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.151409.
33. Serhan, C.N. The Resolution Code of Acute Inflammation: Novel Pro-Resolving Lipid Mediators in Resolution / C.N. Serhan, N. Chiang, J. Dalli // *Semin Immunol.* 2015 May; 27(3): 200–215. doi: 10.1016/j.smim.2015.03.004.
34. Serhan, C.N. Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms / C.N. Serhan // *FASEB J.* 2017 Apr; 31(4): 1273–1288. doi: 10.1096/fj.201601222R.
35. Thurston, G. Angiogenesis in Mice with Chronic Airway Inflammation / G. Thurston, T.J. Murphy, P. Baluk, J.R. Lindsey et al. // *Am J Pathol.* 1998 Oct; 153(4): 1099–1112., doi: 10.1016/S0002-9440(10)65654-4.
36. Uddin, M. Resolvins: Natural Agonists for Resolution of Pulmonary Inflammation / M. Uddin, B.D. Levy // *Prog Lipid Res.* 2011 Jan; 50(1): 75–88., doi: 10.1016/j.plipres.2010.09.002.
37. Van Caam, A. Unraveling SSc Pathophysiology; The Myofibroblast / A. van Caam, M. Vonk, F. van den Hoogen, P. van Lent and all, // *Frontiers in Immunology*, November 2018 | Volume 9 | Article 2452: 1–22, doi: 10.3389/fimmu.2018.02452.

РЕЗЮМЕ

Субклинические проявления низкоинтенсивного воспалительного процесса оказывают значительное влияние на развитие, течение и клинический прогноз дегенеративно-дистрофического процесса. Они так же приводят к структурным изменениям в сосудистой сети в очаге хронического воспаления. Последующие клеточные реакции, возникающие под действием хемокинов и цитокинов, поддерживают развивающееся воспаление, в том числе и за счет структурных изменений тканей. Эндотелиально-мезинхимальный переход, изменяющий фенотип эндотелиоцита на миофибробласт, увеличивает со своей стороны активность формирования новых структур. В результате изменения функциональной активности эндотелиоцитов, перicyтов, фибробластов, макрофагов, лимфоцитов, эпителиальных клеток и т.д. в сочетании с ангиогенезом, повышенной проницаемостью стенок сосудов и отеком, приводят к эмиграции лейкоцитов и инфильтрации тканей воспалительными клетками, увеличению числа и активности фибробластов с развитием фиброза и изменению структуры ткани. Таким образом, в основе развития дегенеративно-дистрофического заболевания находится дисбаланс контррегуляторных: провоспалительных, противовоспалительных и разрешающих воспаление факторов, не только приводящий к формированию хронического системного воспалительного ответа и поддерживающего его в одной области, но и создающего условия для формирования новых очагов хронического воспаления, новых источников флогенов. Учитывая обобщение результатов проведенных исследований, лечебно-реабилитационный план должен формироваться на сочетании применения этиотропного, патогенетического и саногенетического принципов. Потенцирование воздействий при выборе лечебной стратегии и тактики позволяет активизировать образование факторов завершения воспаления, в том числе хемокинов, специализированных проразрешающих липидных медиаторов, способствующих редукции новообразованных сосудов и восстановлению нормального клеточного состава ткани.

Ключевые слова: дегенеративно-дистрофический процесс, хронический системный воспалительный ответ, остеоартрит, деформирующий остеоартроз, дисбаланс контррегуляторных факторов.

ABSTRACT

Subclinical manifestations of a low-intensity inflammatory process have a significant impact on the development, course and clinical prognosis of the degenerative-dystrophic process. They also lead to structural changes in the vascular network in the focus of chronic inflammation. Subsequent cellular reactions that occur under the action of chemokines and cytokines support developing inflammation, including through structural changes in tissues. The endothelial-mesenchymal transition, which changes the phenotype of the endotheliocyte to myofibroblast, for its part increases the activity of the formation of new structures. As a result of changes in the functional activity of endotheliocytes, pericytes, fibroblasts, macrophages, lymphocytes, epithelial cells, etc. in combination with angiogenesis, increased permeability of vascular walls and edema, lead to the emigration and infiltration of tissues with inflammatory cells, an increase in the number and activity of fibroblasts with the development of fibrosis and a change in the structure of tissue. Thus, the development of a degenerative-dystrophic disease is based on an imbalance of counter-regulatory factors: pro-inflammatory, anti-inflammatory and inflammatory factors, which not only leads to the formation of a chronic systemic inflammatory response and supports it in one area, but also creates conditions for the formation of new foci of chronic inflammation, new sources of phlogogen's. Given the generalization of the results of the research, the treatment and rehabilitation plan should be based on a combination of the use of etiologic, pathogenetic and sanogenetic principles. Potentiation of effects when choosing a therapeutic strategy and tactics allows activating the formation of inflammation completion factors, including chemokines, specialized pro-resolving lipid mediators, contributing to the reduction of newly formed vessels and the restoration of normal cellular tissue composition. Subclinical manifestations of a low-intensity inflammatory process have a significant impact on the development, course and clinical prognosis of the degenerative-dystrophic process. They also lead to structural changes in the vascular network in the focus of chronic inflammation. Subsequent cellular reactions that occur under the action of chemokines and cytokines support developing inflammation, including through structural changes in tissues. The endothelial-mesenchymal transition, which changes the phenotype of the endotheliocyte to myofibroblast, for its part increases the activity of the formation of new structures. As a result of changes in the functional activity of endotheliocytes, pericytes, fibroblasts, macrophages, lym-

phocytes, epithelial cells, etc. in combination with angiogenesis, increased permeability of vascular walls and edema, lead to the emigration of leukocytes and infiltration of tissues with inflammatory cells, an increase in the number and activity of fibroblasts with the development of fibrosis and a change in the structure of tissue. Thus, the development of a degenerative-dystrophic disease is based on an imbalance of counter-regulatory factors: pro-inflammatory, anti-inflammatory and inflammatory factors, which not only leads to the formation of a chronic systemic inflammatory response and supports it in one area, but also creates conditions for the formation of new foci of chronic inflammation, new sources of phlogogen's. Given the generalization of the results of the research, the treatment and rehabilitation plan should be based on a combination of the use of etiotropic, pathogenetic and sanogenetic principles. Potentiation of effects when choosing a therapeutic strategy and tactics allows activating the formation of inflammation completion factors, including chemokines, specialized pro-resolving lipid mediators, contributing to the reduction of newly formed vessels and the restoration of normal cellular tissue composition.

Keywords: degenerative-dystrophic process, chronic systemic inflammatory response, osteoarthritis, deforming osteoarthritis, imbalance of counter-regulatory factors.

Контакты:

Болотов Денис Дмитриевич. E-mail: bolotov_d@mail.ru

